

ОТЗЫВ

официального оппонента
доктора медицинских наук, профессора
Донцовой Елены Владимировны
на диссертационную работу Карамовой Арфени Эдуардовны
«Персонализированная терапия больных среднетяжелым и тяжелым
псориазом»,

представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 3.1.23 – дерматовенерология

Актуальность темы диссертационного исследования

Псориаз является хроническим иммуновоспалительным заболеванием, занимающим одно из ведущих мест в структуре дерматологической патологии. Несмотря на значительный прогресс в изучении патогенеза заболевания и внедрение современных таргетных препаратов, проблема индивидуального выбора терапии остается нерешенной.

Современный этап развития дерматологии характеризуется переходом от универсальных схем лечения к персонализированному подходу, основанному на выявлении факторов, определяющих вероятность достижения терапевтического ответа у конкретного пациента. Особенно актуальным является поиск предикторов эффективности биологических препаратов, поскольку отсутствие ответа на назначенную терапию приводит к увеличению сроков достижения контроля заболевания, снижению качества жизни пациентов и росту затрат системы здравоохранения. В связи с этим диссертационное исследование Карамовой Арфени Эдуардовны, посвященное разработке и научному обоснованию подходов к персонализированному назначению терапии пациентам со среднетяжелым и тяжелым псориазом, является актуальным и соответствует современным направлениям развития медицинской науки.

Степень обоснованности научных положений и достоверность результатов исследования

Диссертационная работа характеризуется четкой постановкой цели и задач, соответствием выбранных методов исследования поставленным вопросам и значительным объемом полученного материала. Исследование выполнено на основе данных 190 пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом. В работе использован комплексный дизайн, включающий клиническую оценку состояния пациентов, анализ особенностей течения заболевания, исследование иммунологических показателей, изучение экспрессии генов в пораженной коже и определение генетических факторов, потенциально влияющих на эффективность терапии. Особым достоинством работы является включение пациентов, получавших различные современные варианты таргетной терапии, что позволило провести сравнительный анализ факторов, определяющих эффективность лечения при использовании препаратов с различным механизмом действия. В исследование включены пациенты, получавшие ингибиторы ФНО- α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт), ингибитор IL-12/23 устекинумаб, ингибиторы IL-17 (секукинумаб, наталиумаб), а также препарат апремиласт. Методологическая сильная сторона диссертации заключается в объединении различных уровней анализа биологических данных: клинического, иммунологического, транскриптомного и генетического. Автором применены современные методы исследования, включая мультиплексное определение цитокинов, анализ экспрессии генов методом ПЦР в реальном времени, высокопроизводительное генотипирование и методы статистического моделирования. Полученные результаты являются научно обоснованными, поскольку основаны на комплексном анализе большого массива клинических и лабораторных данных.

Научная новизна исследования

Несомненной научной новизной работы является разработка интегративной модели прогнозирования эффективности таргетной терапии при псориазе. В отличие от традиционных подходов, основанных преимущественно на оценке клинических характеристик заболевания, автором предложено учитывать совокупность факторов, отражающих индивидуальные особенности пациента. Важным результатом исследования является выявление клинических, иммунологических и генетических факторов, ассоциированных с эффективностью лечения. Особого внимания заслуживают результаты исследования цитокинового профиля, включая оценку VEGF, sCD40L, ICAM-1, IL-20 и IL-23, а также выявление связи варианта rs17027071 гена *IL18R1* с эффективностью терапии ингибиторами ФНО- α .

Значимым достижением работы является создание мультимодальной модели прогнозирования терапевтического ответа, включающей несколько групп предикторов. По данным автора, модель продемонстрировала хорошие показатели прогностической способности, что подтверждает перспективность данного направления для дальнейшего развития персонализированной терапии.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация изложена на 276 страницах машинописного текста и построена по традиционной для докторского исследования структуре. Диссертационная работа построена логично и последовательно: включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных данных, выводы и практические рекомендации. Библиографический указатель содержит 268 источников, в том числе 14 российских и 254 зарубежных публикаций. Текст диссертации иллюстрирован 47 таблицами и 60 рисунками, что облегчает восприятие большого объема клинических, лабораторных и статистических

данных. Обзор литературы отражает современные представления о патогенезе псориаза, механизмах действия таргетных препаратов и существующих проблемах выбора терапии. Следует отметить, что автор не ограничивается анализом отдельных механизмов заболевания, а рассматривает псориаз как сложное иммуновоспалительное состояние, при котором терапевтический ответ определяется взаимодействием различных биологических факторов.

Глава «Материалы и методы» демонстрирует достаточный методический уровень исследования. Автором обследованы 218 пациентов с диагнозом «псориаз». В работе применены современные клинические, иммунологические, молекулярно-генетические и статистические методы: оценка индексов тяжести и эффективности терапии, мультиплексный анализ цитокинов по технологии xMAP, исследование экспрессии генов методом ПЦР в реальном времени, высокопроизводительное генотипирование на микрочипах Infinium Global Screening Array Bead Chip 24, а также методы многомерного анализа и машинного обучения.

Главы 3 -9 посвящены описанию полученных результатов. Диссертантом проведена оценка эффективности терапии больных псориазом с использованием клинических индексов. В работе показана различная клиническая эффективность ингибиторов ФНО- α : наименьшая эффективность отмечена в группе этанерцепта, наибольшая — инфликсимаба. Продemonстрирована более высокая эффективность блокаторов ИЛ-12/23 и ИЛ-17. Достижение клинического индекса PASI75 и выше при лечении апремиластом показана менее чем в половине проанализированных случаев. Для поиска иммунологических и генетических предикторов эффективности терапии были сформированы группы с высокой эффективностью ($PASI \geq 75$) и недостаточной эффективностью ($PASI \leq 50$) для апремиласта и блокаторов ФНО- α . В группе апремиласта сформированы две группы сравнения: с высокой эффективностью ($n = 14$) и недостаточной эффективностью ($n = 20$). В группе пациентов, получавших блокаторы ФНО-

α , также выделены две группы: с высокой эффективностью ($n = 53$) и недостаточной эффективностью ($n = 30$). Показано, что наиболее выраженная связь с тяжестью заболевания выявлена для псориатического артрита ($OR = 2,37$; 95% CI: 1,16–4,83; $p = 0,018$) и курения ($OR = 2,72$; 95% CI: 1,03–7,20; $p = 0,044$), что отражает более чем двукратное увеличение шансов тяжелой формы при наличии этих факторов.

Для поиска клинических предикторов эффективности терапии применены три аналитических подхода: многомерная логистическая регрессия, алгоритм случайного леса (Random Forest) и регуляризованная логистическая регрессия (LASSO). Все три модели машинного обучения подтвердили ключевую роль ИМТ как наиболее устойчивого и значимого предиктора эффективности терапии псориаза ГИБП.

Проведенные лабораторные исследования позволили оценить динамику широкого спектра молекулярно-генетических показателей. Выявлены прямые корреляционные связи уровней IL20 и IL22 в крови со степенью тяжести псориаза, а уровня IL6 — с наличием псориатического артрита.

Проведен сравнительный анализ уровней цитокинов крови в зависимости от эффективности терапии ингибиторами ФНО- α . Показано, что исходный цитокиновый профиль крови у пациентов, получающих блокаторы ФНО- α , ассоциирован с эффективностью терапии. У пациентов с высокой эффективностью терапии исходная концентрация IL20 была в 2,61 раза выше, чем у пациентов с недостаточной эффективностью лечения ($p = 0,045$). Наибольшее предикторное значение в моделях машинного обучения имели VEGF, sCD40L, ICAM1, IL-23 и IL-20. Одновременно установлено, что при исходном уровне VEGF ≥ 32 пг/мл с вероятностью 69% наблюдается высокая эффективность лечения, что свидетельствует о высокой прогностической значимости данного показателя (модель Random Forest демонстрирует высокую дискриминационную способность: AUC = 0,985; точность — 0,70; чувствительность — 0,80; специфичность — 0,80). Вместе с тем при

разделении пациентов на подгруппы в зависимости от эффективности терапии этанерцептом, инфликсимабом и адалимумабом не выявлено значимых цитокинов, которые могли бы служить надежными предикторами эффективности лечения конкретным препаратом.

Обнаружены значимые различия в экспрессии генов IL-1B, IL-10, IL-20, IL-21, IL-22, IL-23, IL-25, IL-33, TNF α и IFN γ в зависимости от тяжести заболевания. У пациентов с тяжелым псориазом, хорошо ответивших на терапию, экспрессия цитокинов в большинстве случаев снижалась, тогда как у пациентов со среднетяжелым псориазом и недостаточным ответом на терапию преимущественно наблюдалось повышение экспрессии. Согласно описательной модели CART, исходная относительная экспрессия VEGF ниже 8,9 ассоциировалась с 95% вероятностью благоприятного исхода лечения. Прогностическая модель случайного леса также выявила VEGF, IL17F, IL6 и IL23 как важные предикторы эффективности лечения с высокой прогностической точностью.

Выполненный фармакогенетический анализ подтвердил, что генетическая вариабельность пациента вносит самостоятельный вклад в формирование индивидуального ответа на лечение: выявлены ассоциации варианта rs17027071 гена IL18R1 с ответом на терапию блокаторами ФНО- α : аллель rs17027071-C связан с высокой эффективностью терапии, а аллель rs17027071-T — с недостаточной эффективностью.

На основе интеграции клинических, транскриптомных и геномных предикторов разработана модель прогнозирования индивидуального ответа на терапию блокаторами ФНО- α . В итоговую модель вошли поражение волосистой части головы, экспрессия IL33, функциональная ось эпителиального барьера (IL22/IL31), кардиоваскулярный риск и аллель rs17027071-C; показатель LOOCV AUC составил 0,82, что подтверждает достаточную дискриминационную способность модели и возможность ее использования как основы персонализированного выбора терапии.

Сформулированы практические рекомендации. Выводы, представленные автором, логически вытекают из полученных результатов.

Таким образом, важным итогом работы стало установление роли клинических параметров как самостоятельного уровня прогнозирования эффективности терапии. Показано, что определённые особенности клинического статуса пациента ассоциированы с вероятностью благоприятного либо неблагоприятного ответа на лечение. Существенным методологическим достоинством работы является не только одновременное изучение нескольких уровней биологической организации, но и их последующая интеграция в общую систему оценки факторов, определяющих эффективность терапии.

Практическая значимость исследования

Практическая значимость работы определяется возможностью использования полученных результатов для повышения эффективности лечения пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом. Разработанный подход позволяет рассматривать возможность прогнозирования вероятности ответа на терапию до начала лечения, что соответствует современным принципам персонализированной медицины. Особое значение имеют выявленные клинические факторы, ассоциированные с менее благоприятным ответом на терапию, включая повышенный индекс массы тела, наличие артериальной гипертензии. Полученные результаты могут способствовать оптимизации назначения препаратов, снижению числа случаев неэффективной терапии и более рациональному использованию современных дорогостоящих лекарственных средств.

Публикационная активность, апробация и внедрение результатов исследования

Высокий научный уровень диссертационной работы подтверждается публикационной активностью автора. Основные результаты исследования опубликованы в 16 научных работах, включая статьи в изданиях, рекомендованных ВАК, а также публикации в международных журналах высокого уровня. Материалы исследования были представлены на профильных научных конференциях. Результаты исследования внедрены в практическую деятельность специализированных дерматологических подразделений, а также используются в образовательном процессе при подготовке специалистов.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно выполнены основные этапы исследования: определены цель и задачи, сформирован дизайн исследования, проведен сбор клинического материала, выполнен анализ полученных результатов, подготовлены научные публикации и практические рекомендации.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний нет, имеющиеся отдельные опечатки и стилистические неточности не влияющие на общую положительную оценку исследования, научную и практическую значимости диссертационной работы. Автореферат отражает основное содержание диссертационной работы и оформлен в соответствии с требованиями.

Заключение

Диссертационная работа Карамовой Арфени Эдуардовны «Персонализированная терапия больных среднетяжелым и тяжелым псориазом», выполненная под научным консультированием академика РАН, доктора медицинских наук, профессора Кубанова А.А., является самостоятельным, завершенным научно-квалификационным трудом, в

По актуальности, новизне, научно-практической значимости полученных результатов и объему выполненных исследований диссертационная работа Карамовой Арфени Эдуардовны соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 ((с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., № 650 от 29.05.2017 г., №1024 от 28.08.2017 г., № 1168 от 01.10.2018г., № 426 от 20.03.2021г., № 1539 от 11.09 2021 г., № 1690 от 26.09 2022 г., № 101 от 26.01.2023, № 415 от 18.03.2023г., № 1786 от 26.10 2023 г., № 62 от 25.01.2024, № 1382 от 16.10.2024 г.)), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.23 – дерматовенерология, а ее автор присуждения искомой степени доктора медицинских наук.



[Handwritten signature]

С.И. Скорынин

Тел.: +7 (473) 259-89-90

Сайт: <https://vrngmu.ru/>

Электронная почта: mail@vrngmu.ru